

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

PAUST et al.

Serial No. Not assigned

Filed: With application

)
)
)
)
)
)

Art Unit:

Examiner:

For: PREPARATION OF N-ACYLAMINO ACID ESTERS AND N-ACYLAMINO ACETALS

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 199 40 641.3

Filed : August 26, 1999

A certified copy of the priority document is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF



Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1101 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
(202) 659-0100





Bescheinigung



Die BASF Aktiengesellschaft in Ludwigshafen/Deutschland hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen"

am 26. August 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig das Symbol C 07 C 231/12 der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 30. Mai 2000

Deutsches Patent- und Markenamt

Der Präsident

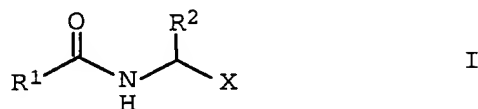
Im Auftrag

Aktenzeichen: 199 40 641.3

Dzierzon

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allgemeinen Formel I,



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

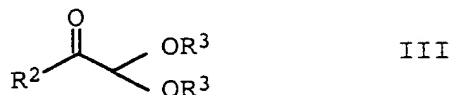
X CH(OR³)₂, COOR³;

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂ der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat der allgemeinen Formel III,



in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

X COOR³;

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

2

R² C₁-C₈-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
R³ und R⁴

C₁-C₈-Alkyl.

5

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff;

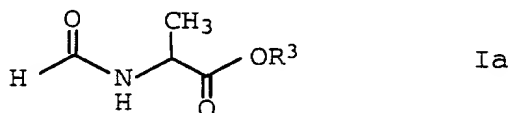
10

R² bis R⁴

C₁-C₈-Alkyl.

15 4. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 oder 3 zur Herstellung von N-Formyl- α -amino-propionsäureester der allgemeinen Formel Ia,

20



in der der Substituent R³ die Bedeutung C₁-C₈-Alkyl hat.

25 5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

X CH(OR³)₂;

30

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

R² C₁-C₈-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ und R⁴

35

C₁-C₈-Alkyl.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Substituenten folgende Bedeutung haben:

40

R¹ Wasserstoff;

R² bis R⁴

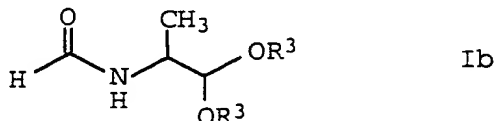
45

C₁-C₈-Alkyl.

3

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 oder 6 zur Herstellung von N-Formyl-2-amino-propionaldehydderivaten der allgemeinen Formel Ib,

5

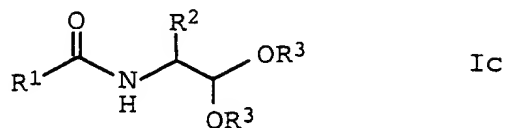


- 10 in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl hat.
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 250 bis 800 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
- 15
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 400 bis 600 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
- 20
10. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in der Reaktion eingesetzt werden.
- 25
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 50 bis 250 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
- 30
12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an jeweils eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH 100 bis 200 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt.
- 35
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in der Reaktion eingesetzt werden.
- 40
- 45

4

14. N-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel Ic,

5



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

10

R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

15

R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl.

15. N-Acyl-Derivate nach Anspruch 14, in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

20

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

R² und R³

25

C₁-C₈-Alkyl.

30

35

40

45

Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und
N-Acyl-aminoacetalen

5 Beschreibung

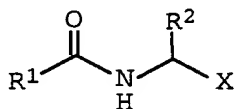
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen.

- 10 Für die Synthese von Aminosäuren und deren Ester sind eine Vielzahl von unterschiedlichen Methoden bekannt. Eine Übersicht findet sich u.a. in Ullmanns Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A2, 57-97, VCH Weinheim 1985.
- 15 Technische Synthesen für D,L- α -Aminosäuren, beispielsweise die Strecker-Synthese, gehen von Aldehyden aus, die mit NH_3 und HCN zu Aminonitrilen umgesetzt werden. Die Nitrilgruppe läßt sich anschließend mit Alkoholen oder Wasser zu den entsprechenden Estern bzw. Aminosäuren umsetzen.
- 20 DE-A-3145736 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von N-Formyl- α -aminosäureestern durch Umsetzung von Aminonitrilen - z.B. aus der Strecker Synthese - mit einem entsprechenden Alkohol und Formamid in Gegenwart von Chlorwasserstoff.
- 25 Bekannt ist ferner die Herstellung von N-Formyl-D,L-alanin aus Brenztraubensäure durch Kochen mit Ammoniumformiat in Ameisensäure [F. Yoneda und K. Kuroda, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1982, 927-929].
- 30 N-Formylalaninester werden unter anderem zur Herstellung von Vitamin-B₆ (Pyridoxin) [Übersicht von König und Böll, Chem. Ztg. 100, 107/8 (1976)] und Isocyansäure z.B. nach Ugi, Angew. Chem. 77, 492 (1965) verwendet.
- 35 Die beschriebenen Verfahren haben den Nachteil, daß die Ausgangsstoffe fertige Aminosäuren oder deren Vorstufen - beispielsweise Cyanhydrine oder Aminonitrile aus der Strecker-Synthese - sind, die zuvor in einem eigenen Verfahren hergestellt werden müssen.
- 40 Aufgabe der Erfindung war es, ein technisch einfach durchführbares Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen unter Verwendung gut zugänglicher Ausgangsstoffe bereitzustellen.

2

Diese Aufgabe wurde gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allgemeinen Formel I,

5



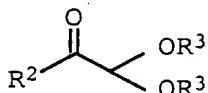
I

in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- X $\text{CH}(\text{OR}^3)_2$, COOR^3 ;
- R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
- 15 R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;
- R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

20 dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂ der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat der allgemeinen Formel III,

25



III

in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

Als Alkylreste für R¹ bis R⁴ seien verzweigte oder unverzweigte C₁-C₁₂-Alkylketten, beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl und n-Dodecyl genannt.

45

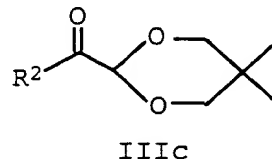
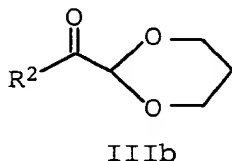
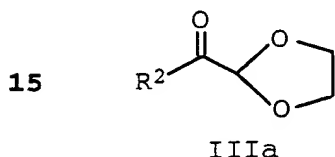
3

Die oben genannten Alkylketten können gegebenenfalls hydroxyliert oder mit Mercaptogruppen substituiert sein. Als Beispiele seien bevorzugt Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl- wie $[\text{CH}_3\text{-CH(OH)-}$ bzw. $\text{CH}_2(\text{OH})\text{-CH}_2\text{-}]$ oder Mercaptomethylreste genannt.

5

Für den Fall, daß der Rest X in der Formel I die Bedeutung $\text{CH(OR}^3\text{)}_2$ hat, können die Substituenten R^3 zusammen mit den Sauerstoffatomen, an denen sie gebunden sind, auch einen 5- oder 6-Ring bilden. Als Ausgangsverbindung werden hierbei beispiels-

10 weise cyclische Glyoxalmonoacetale der allgemeinen Formel IIIa bis IIIc eingesetzt.



20 Unter Aryl für R^1 und R^2 sind aromatische Ringe oder Ringsysteme mit 6 bis 18 Kohlenstoffatomen im Ringsystem zu verstehen, beispielsweise Phenyl oder Naphthyl, die ggf. mit einem oder mehreren Resten wie Halogen z.B. Fluor, Chlor oder Brom, Cyano, Nitro, Amino, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkylamino}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Dialkylamino}$, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxy}$ oder anderen Resten substituiert sein können.

25

Als bevorzugte Reste für R^1 seien Wasserstoff sowie die in der o.g. Liste erwähnten verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylketten}$ genannt. Ganz besonders bevorzugte Reste für R^1 sind Wasserstoff, Methyl und

30

Als bevorzugte Reste für R^2 seien Phenyl sowie aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkylketten}$ genannt. Ein ganz besonders bevorzugter Rest für R^2 ist Methyl.

35

Als bevorzugte Alkylreste für R^3 seien aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$, besonders bevorzugt $\text{C}_3\text{-C}_8\text{-Alkylketten}$ wie z.B. n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl-, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, n-Heptyl, n-Octyl oder 2-Ethylhexyl genannt.

45

4

Als bevorzugte Reste für R^4 seien aus der o.g. Liste die verzweigten oder unverzweigten C_1 - C_8 -Alkylketten, besonders bevorzugt C_1 - C_3 -Alkylketten genannt. Ganz besonders bevorzugte Reste für R^1 sind Methyl, Ethyl, n-Propyl und iso-Propyl.

5

Je nach Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ sowie an eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH läßt sich die Bildung der unterschiedlichen N-Acyl-Derivate der Formel I gezielt steuern.

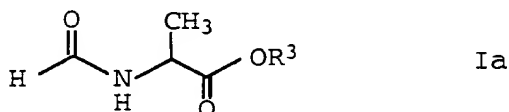
- 10 So wurde überraschend gefunden, daß die Reaktion bei einer Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH von jeweils 250 bis 800 Mol-%, bevorzugt 400 bis 600 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, N-Acyl-aminosäureestern der Formel I mit $X = COOR^3$
- 15 liefert.

Als besonders vorteilhafte Ausführungsform des Verfahrens hat sich der Einsatz des Carbonsäureamids R^1 -CONH₂ und der Carbonsäure R^4 -COOH zu gleichen molaren Anteilen erwiesen.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich hier insbesondere zur Herstellung von N-Formyl- α -amino-propionsäureester der allgemeinen Formel Ia,

25



- in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl, bevorzugt
- 30 C_3 - C_8 -Alkyl hat.

- Die Bildung der N-Acyl-aminoacetale der allgemeinen Formel I mit $X = CH(OR^3)_2$ ist bevorzugt, wenn die Menge an eingesetztem Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und eingesetzter Carbonsäure R^4 -COOH jeweils 50
- 35 bis 250 Mol-%, bevorzugt 100 bis 200 Mol-%, bezogen auf das eingesetzte Acetal der allgemeinen Formel II, beträgt. Auch in diesem Fall ist es besonders vorteilhaft, wenn das Carbonsäureamid R^1 -CONH₂ und die Carbonsäure R^4 -COOH im Molverhältnis 1:1 in die Reaktion eingesetzt werden.

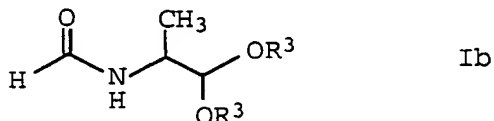
40

45

5

Im Falle der N-Acyl-aminoacetale der allgemeinen Formel I eignet sich das erfindungsgemäße Verfahren vorteilhafterweise zur Herstellung der N-Formyl-2-amino-propionaldehydacetale der allgemeinen Formel Ib,

5



- 10 in der der Substituent R^3 die Bedeutung C_1 - C_8 -Alkyl, bevorzugt C_3 - C_8 -Alkyl hat.

Die Umsetzung sowohl zu den N-Acyl-aminosäureestern als auch zu den N-Acyl-aminoacetalen wird bei einer Temperatur von 40 bis zu 200°C, bevorzugt 60 bis 150°C durchgeführt.

15

Die Reaktion erfolgt erfindungsgemäß im Druckbereich zwischen 200 und 1000 mbar und wird bevorzugt zwischen 500 und 1000 mbar, besonders bevorzugt bei Normaldruck ausgeführt.

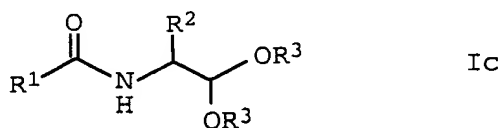
- 20 Die Reaktion kann mit und ohne zusätzlichem Lösungsmittel gefahren werden. Bevorzugt erfolgt die Reaktion ohne Zusatz eines Lösungsmittels.

- Das erfindungsgemäße Verfahren läßt sich außerdem vorteilhafterweise als sog. „Eintopfverfahren“ durchführen und liefert die N-Acyl-aminosäureestern als auch die neuen N-Acyl-aminoacetalen in ausgezeichneten Ausbeuten.

- Die Isolierung des gewünschten Endprodukts erfolgt in an sich bekannter Weise. Im Falle von flüssigen Reaktionsprodukten erfolgt in der Regel eine destillative Aufreinigung der gebildeten Ester bzw. Acetale.

- Gegenstand der Erfindung sind ebenfalls N-Acyl-Derivate der allgemeinen Formel Ic,

40



in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

- 45 R^1 Wasserstoff, C_1 - C_{12} -Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

6

R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl.

- 5 Bevorzugt sind N-Acyl-Derivate der Formel Ic, in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

R¹ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl;

- 10 R² und R³

C₁-C₈-Alkyl.

- Bezüglich der genauen Definition der Substituenten R¹ bis R³, sowohl in der allgemeinen als auch in den bevorzugten Ausführungsformen, sind die bereits eingangs für die Verbindung I erfolgten Erläuterungen heranzuziehen.
- 15

Die N-Acyl-aminoacetale der Formel Ic eignen sich als Zwischenprodukte für die Herstellung von Oxazolen.

- 20

Anhand der folgenden Beispiele soll der Gegenstand der vorliegenden Erfindung näher erläutert werden.

Beispiel 1

- 25

N-Formyl-D,L-alaninbutylester aus Methylglyoxal-di-n-butylacetal

- 100 g Methylglyoxaldibutylacetal (Reinheit 93,5 %, hergestellt nach EP 036539) wurden mit 100 g Formamid gemischt und innerhalb
- 30 von 10 min. mit 100 g Ameisensäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich auf 40°C und wurde dann in 20 min auf Rückflußtemperatur erhitzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit verdünnter Sodalösung gewaschen und das gewünschte Produkt im Vakuum bei 2 mbar destilliert. Man
- 35 erhielt 74,5 g reinen N-Formyl-D,L-alaninbutylester (93% d.T.).

Beispiel 2

- N-Formyl-D,L-alanin-2-ethylhexylester aus Methylglyoxal-di-2-ethylhexylacetal
- 40

- 50 g Methylglyoxal-di-2-ethylhexylacetal (Reinheit 92%) wurden mit 30 g Formamid und 30 g Ameisensäure 2,5 Stunden unter Rückfluß gekocht. Man wusch mit 200 ml Sodalösung und destillierte.
- 45 In der Hauptfraktion isolierte man 29,8 g N-Formyl-D,L-alanin-2-ethylhexylester (89% d.T.).

Beispiel 3

N-Formylamino-propionaldehyd-di-n-butylacetal aus Methylglyoxal-di-n-butylacetal

5

100 g Methylglyoxaldibutylacetal (Reinheit 93,5 %, hergestellt nach EP 036539) wurden mit 50 g Formamid gemischt und innerhalb von 10 min. mit 50 g Ameisensäure versetzt. Das Gemisch erwärmte sich auf 40°C und wurde dann in 20 min auf Rückflußtemperatur er-

10

hitzt. Nach 2 Stunden Reaktionszeit wurde die auf Raumtemperatur abgekühlte Reaktionsmischung mit verdünnter Sodalösung gewaschen und das gewünschte Produkt im Vakuum bei 2 mbar destilliert. Man erhielt 39 g N-Formylamino-propionaldehyd-di-n-butylacetal.

15

20

25

30

35

40

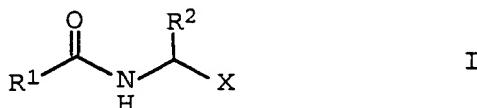
45

Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-aminosäureestern und N-Acyl-aminoacetalen

5 Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von N-Acyl-Derivaten der allgemeinen Formel I,

10



15 in der die Substituenten unabhängig voneinander folgende Bedeutung haben:

X CH(OR³)₂, COOR³;

20 R¹ Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

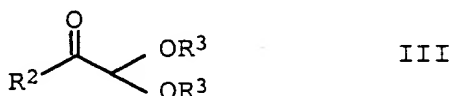
R² Wasserstoff, C₁-C₁₂-Alkyl, Aryl, gegebenenfalls substituiert;

R³ C₁-C₁₂-Alkyl,

25

dadurch gekennzeichnet, daß man ein Carbonsäureamid R¹-CONH₂ der allgemeinen Formel II mit einem Glyoxalmonoacetal-Derivat der allgemeinen Formel III,

30



35 in Gegenwart einer Carbonsäure R⁴-COOH der allgemeinen Formel IV mit R⁴ = C₁-C₁₂-Alkyl umgesetzt, wobei die Substituenten R¹ bis R³ die bereits oben genannte Bedeutung haben.

40

45